

# The Profile of Anti-inflammatory Activity of Syzigium Aromaticum Volatile Oil in Lotion with Variation Composition of Oleic Acid and Propylene Glycol as Enhancer

*By* NINING SUGIHARTINI

## The Profile of Anti-inflammatory Activity of *Syzygium Aromaticum* Volatile Oil in Lotion with Variation Composition of Oleic Acid and Propylene Glycol as Enhancer

Profil Daya Anti-inflamasi Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium Aromaticum*) dalam Sediaan *Lotion* dengan Variasi Komposisi Asam Oleat dan Propilen Glikol sebagai *Enhancer*

12 Fitriah Ardiawijianti Iriani, Nining Sugihartini\*, Tedjo Yuwono  
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Jl. Prof. Dr. Soepomo, S.H. Janturan, Yogyakarta 55164

### ABSTRACT

Essential oil of clove (*Syzygium aromaticum*) containing eugenol has an anti-inflammatory activity. The study was aimed to develop the formulation of lotion by adding of oleic acid and propylene glycol as penetration enhancer. The effect of enhancer composition was also studied. Lotion was prepared with the composition of oleic acid (AO) and propylene glycol (PG) as follow: 1:0 (FI), 0,5:0,5 (FII), 0:1 (FIII). Capacity an anti-inflammatory of formulation based on parameters of the amount of cells with COX-2 expression, the number of inflammatory cells and the epidermis thickness was evaluated using male mouse strain BALB/C induced by croton oil as inflammatory agents. The results showed that the increasing composition propylene glycol caused the decreasing of the amount of cells with COX-2 expression ( $p < 0.05$ ), the inflammatory cells ( $P < 0.05$ ) and the epidermis thickness ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** essential oil of clove, lotion, oleic acid, propylene glycol, anti-inflammatory

### ABSTRAK

Minyak atsiri bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) dengan bahan aktif eugenol telah terbukti berkhasiat sebagai antiinflamasi dalam bentuk sediaan lotion. Tujuan dari penelitian ini adalah mengembangkan formulasi lotion dengan penambahan asam oleat dan propilen glikol sebagai enhancer. Selain itu juga dipelajari komposisi dari enhancer tersebut. Lotion dibuat dengan komposisi asam oleat (AO) dan propilen glikol (PG) sebagai berikut: 1:0 (FI); 0,5:0,5 (FII); 0:1 (FIII). Kapasitas sediaan sebagai antiinflamasi dengan parameter jumlah sel dengan ekspresi COX-2, jumlah sel radang dan tebal epidermis dievaluasi menggunakan hewan uji mencit jantan galur BALB/C yang diinduksi dengan croton oil sebagai agen inflamasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan komposisi propilen glikol menyebabkan penurunan jumlah sel dengan ekspresi COX-2 ( $p < 0,05$ ), jumlah sel radang ( $p < 0.05$ ) dan tebal epidermis ( $p < 0.05$ ).

**Kata kunci:** minyak atsiri bunga cengkeh, lotion, asam oleat, propilen glikol, antiinflamasi

### PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon protektif setempat yang disebabkan oleh cedera atau kerusakan pada jaringan yang berfungsi untuk menghancurkan, mengurangi, atau melokalisasi baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu (Erlina dkk., 2007). Pada beberapa tahun terakhir ini banyak metabolit sekunder tanaman menunjukkan aktivitas sebagai penghambat *cyclooxygenase*. Golongan utama yang merupakan senyawa penghambat *cyclooxygenase*

4 adalah flavonoid, fenolik dan beberapa stilbenoid. Senyawa fenolik seperti gingerol, eugenol dan curcuminoid menunjukkan penghambatan terhadap aktivitas *cyclooxygenase* secara signifikan (Jachak, 2006).

Minyak cengkeh merupakan minyak atsiri yang berasal dari tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*) yang memiliki aktivitas biologis karena mengandung senyawa eugenol dan diketahui berkhasiat sebagai antiinflamasi dengan mekanisme menghambat sintesis prostaglandin dan *neutrofil chemotaxis* (Murakami dkk., 2003). Berdasarkan penelitian Sugihartini dkk. (2015) diketahui bahwa dosis optimum minyak atsiri

Correspondence author: Nining Sugihartini  
Email : nining.sugihartini@pharm.uad.ac.id

bunga cengkeh untuk sediaan *lotion* sebagai antiinflamasi adalah 10%. Kemampuan *lotion* minyak atsiri bunga cengkeh sebagai anti-inflamasi diharapkan dapat meningkatkan dengan cara penambahan *enhancer*. *Enhancer* merupakan zat tambahan yang dimaksudkan untuk meningkatkan jumlah zat yang terpenetrasi agar dapat digunakan untuk tujuan pengobatan sistemik melalui kulit (Songkro, 2009). Jenis *enhancer* yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam oleat dan propilen glikol. Hendriati dkk. (2012) menunjukkan bahwa penggunaan asam oleat dan propilen glikol meningkatkan harga *available dose* propranolol HCl. Hal ini diduga terjadi karena efek sinergisme kombinasi antara asam oleat dengan kosolven propilen glikol, sehingga efek asam oleat menjadi lebih besar.

17

## METODE

### Alat dan Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi minyak atsiri bunga cengkeh terstandar kadar eugenol sebesar 88,92% (Sugihartini dkk., 2013) yang diperoleh dari Pusat Studi Minyak Atsiri / *Center of Essential Oils Studies* (CEOS) Universitas Islam Indonesia, bahan-bahan pembuat *lotion* dan *enhancer* dengan kualitas farmasetis yang diperoleh dari Brataco Chem (setil alkohol, asam stearat, trietanolamin, gliserin, metil paraben, propil paraben, asam oleat, propilen glikol, aquadest), *croton oil* (Sigma) dan *veed*. Selain itu digunakan peralatan mikroskop (Olympus).

15

### Hewan Uji

Pada penelitian ini digunakan hewan uji berupa 20 jantan galur BALB/C dengan berat 25-30 g yang diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT), UGM. Sebelum perlakuan maka mencit diadaptasikan selama 6 hari. Selama penelitian maka mencit ditempatkan dalam kandang plastik berukuran 30x40 cm (satu kandang untuk 6 ekor). Selain itu kandang dikondisikan dalam suhu kamar serta adanya siklus cahaya terang gelap setiap 12 jam. Selain itu juga disediakan pakan dan minum secara *ad libitum*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Universitas Ahmad Dahlan dengan No.011508062.

### Cara Kerja

#### Pembuatan *lotion* minyak atsiri bunga cengkeh

Formula *lotion* minyak atsiri bunga cengkeh yang digunakan mengacu pada penelitian Sugihartini dkk. (2015) yang menunjukkan bahwa konsentrasi yang optimal adalah 10%. Selanjutnya

dalam formula tersebut ditambahkan *enhancer* asam oleat dan propilen glikol yang komposisinya ditentukan berdasarkan metode *Simplex Lattice Design* seperti disajikan pada tabel I.

*Lotion* dibuat dengan metode peleburan di mana bahan-bahan dibagi menjadi dua bagian yaitu bahan yang larut minyak (fase minyak) dan bahan yang larut air (fase air). Bahan-bahan yang termasuk fase minyak antara lain setil alkohol, asam stearat, asam oleat dimasukkan ke dalam cawan porselin dan dipanaskan pada suhu 60°C. Di sisi lain bahan-bahan yang termasuk fase air seperti trietanolamin, propil paraben, metil paraben dan propilen glikol juga dilarutkan dalam aquades dan dipanaskan pada suhu yang sama. Setelah itu fase minyak dan fase air dicampur dan diaduk hingga homogen. Setelah *lotion* dingin dimasukkan minyak atsiri bunga cengkeh dan diaduk hingga campuran tersebut homogen (Anita, 2008).

### Uji antiinflamasi

Pada penelitian ini digunakan 6 kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol sehat yaitu kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan dan kelompok berikutnya adalah 5 kelompok yang diberi induksi inflamasi dilanjutkan perlakuan sesuai nama kelompoknya. Prosedur induksi inflamasi diawali pencukuran pada bagian punggung kemudian pengolesan perontok rambut. Setelah 24 jam punggung mencit tersebut ditetesi dengan 0,1 ml *croton oil* konsentrasi 4%. Setelah 30 menit dari penetesan *croton oil*, maka mencit diberi perlakuan sesuai jenis kelompoknya. Perlakuan tersebut berupa pengolesan sediaan seberat 100 mg. Sediaan yang diuji adalah sediaan yang ada di pasaran untuk kelompok kontrol positif, tidak diberi sediaan untuk kelompok kontrol negatif, *lotion* dengan penambahan *enhancer* asam oleat 100% untuk kelompok FI, *lotion* dengan penambahan *enhancer* asam oleat 50% dan propilen glikol 50% untuk kelompok FII dan *lotion* dengan penambahan *enhancer* propilen glikol 100% untuk kelompok FIII.

Hari berikutnya juga diberi perlakuan penetesan *croton oil* dan pengolesan sediaan sesuai nama kelompoknya. Perlakuan tersebut diberikan selama 3 hari. Setelah itu mencit dikorbankan dan diambil jaringan bagian punggungnya untuk buat preparat pengecatan Hematoxylin, Eosin (HE) di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada sedan imunohistokimia dengan antibodi anti-COX-2 dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RS Dr. Sardjito Yogyakarta.

Tabel I. Formula Sediaan *Lotion* minyak atsiri bunga cengkeh dengan penambahan *Enhancer* Asam Oleat dan Propilen Glikol

Bahan	Formula I	Formula II	Formula III
Minyak atsiri bunga cengkeh	10	10	10
Setil alcohol	4	4	4
Asam stearate	4	4	4
Trietanolamin	2	2	2
Gliserin	2	2	2
Metil paraben	0,2	0,2	0,2
Propil paraben	0,03	0,03	0,03
Aquadest	67,77	67,77	67,77
<i>Enhancer</i> asam oleat	10	5	0
<i>Enhancer</i> propilen glikol	0	5	10
Total	100	100	100

Keterangan :

Formula I : Formula *Lotion* dengan perbandingan AO 100% : PG 0%; Formula II : Formula *Lotion* dengan perbandingan AO 50% : PG 50%; Formula III : Formula *Lotion* dengan perbandingan AO 0% : PG 100%

Tabel III. Jumlah sel dengan ekspresi COX-2 pada kelompok perlakuan kontrol sehat, kontrol positif, kontrol negatif, *lotion* tanpa *enhancer* dan *lotion* dengan penambahan *enhancer* asam oleat 100% (FI), asam oleat 50%:propilen glikol 50% (FII) dan propilen glikol 100% (FIII) (N=6)

Perlakuan	Jumlah ekspresi COX-2 (%)	Jumlah sel radang	Tebal epidermis (µm)
Kontrol sehat	18,16 ± 4,95	13,17 ± 2,32	81,9 ± 26,88
Kontrol positif	31,23 ± 2,41	59,67 ± 2,50	107,2 ± 8,42
Kontrol negatif	43,63 ± 3,57	70,83 ± 3,66	228,0 ± 12,95
<i>Lotion</i> tanpa <i>enhancer</i>	31,25 ± 1,91	52,33 ± 8,69	167,3 ± 16,44
<i>Lotion</i> FI	30,47 ± 0,86	51,67 ± 3,56	163,8 ± 6,87
<i>Lotion</i> FII	29,12 ± 1,28	48,17 ± 5,49	162,4 ± 4,81
<i>Lotion</i> FIII	21,17 ± 2,08	45,00 ± 1,79	160,0 ± 1,78

Berdasarkan hasil pengecatan diukur tebal epidermis, jumlah sel radang dan jumlah sel dengan ekspresi COX-2 menggunakan mikroskop cahaya (*Olympus*) di Laboratorium Kimia Organik Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta (Utami, 2016, Sugihartini, 2013). Tebal epidermis dalam satuan pixel dihitung pada bagian sel epidermis dengan menggunakan program (ToupView) yang dihubungkan dengan mikroskop cahaya (*Olympus*). Selanjutnya luas epidermis dikonversi dari satuan pixel menjadi mm kemudian diubah menjadi µm (Sari dan Yuliani, 2015). Jumlah sel radang dilakukan dengan menghitung jumlah sel neutrofil yang bermigrasi dan sel yang mengekspresikan COX-2 pada daerah subkutan jaringan kulit punggung mencit di bawah mikroskop cahaya (*Olympus*) dengan pembesaran 400x. Nilai persentase ekspresi COX-2 masing-

masing perlakuan dihitung dengan persamaan (Utami, 2016) :

$$\% \text{ ekspresi COX-2} = \frac{\text{jumlah sel ekspresi COX-2}}{\text{total sel hitung}} \times 100\%$$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji daya antiinflamasi berdasarkan parameter tebal epidermis, jumlah sel radang dan jumlah sel dengan ekspresi COX-2 disajikan pada tabel II. Data tersebut kemudian dianalisis statistik dan diketahui adanya perbedaan signifikan antara kontrol sehat dan kontrol negatif. Ini menunjukkan bahwa induksi dengan *croton oil* mampu menimbulkan adanya inflamasi sehingga dapat dipergunakan untuk mengevaluasi daya antiinflamasi *lotion* minyak atsiri bunga cengkeh. *Croton oil* merupakan lokal iritan dan promotor inflamasi karena mengandung phorbol esters dan 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetat yang dapat menginduksi inflamasi. Senyawa

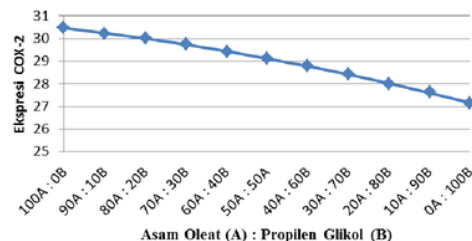


tersebut mampu meningkatkan NF- $\kappa$ B yang dapat menginduksi papiloma pada kulit tikus. *Croton oil* juga dilaporkan mampu menimbulkan bengkak pada kulit dan dapat menginduksi terjadinya *hyperplasia* dan infiltrasi dari leukosit (Subramanian dan Vellaichany, 2014; Boligou dkk., 2017).

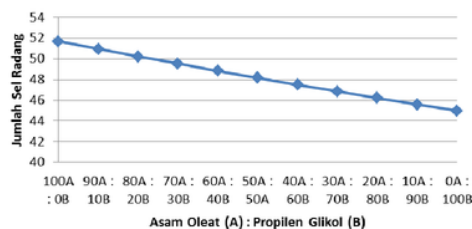
Hasil uji statistik antara kelompok lotion dengan penambahan *enhancer* (FI, FII dan FIII) dan kelompok yang diberi perlakuan lotion tanpa *enhancer* ternyata terdapat perbedaan yang signifikan. Tebal epidermis, jumlah sel radang dan jumlah sel dengan ekspresi COX-2 pada FI, FII, FIII lebih kecil dibandingkan kelompok yang diberi perlakuan lotion tanpa *enhancer*. Hal ini menunjukkan bahwa campuran *enhancer* yang dipergunakan mampu meningkatkan penetrasi eugenol sebagai zat aktif dalam minyak atsiri temulawak menembus lapisan kulit. Dengan semakin meningkatnya eugenol yang mencapai daerah inflamasi di bawah lapisan kulit maka efektifitasnya juga semakin meningkat. Hal ini didukung oleh penurunan tebal epidermis, jumlah sel radang dan jumlah sel dengan ekspresi COX-2 yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan FI, FII dan FIII.

Pada penelitian ini dipergunakan variasi komposisi campuran *enhancer* asam oleat dan propilen glikol yang ditambahkan pada sediaan lotion dengan mengacu pada konsep *Simplex Lattice Design* (100% asam oleat (FI), 50% asam oleat dan 50% propilen glikol (FII) dan 100% propilen glikol (FIII)). Data yang diperoleh pada masing-masing formula tersebut (tabel II) kemudian dibuat kurva dengan menggunakan persamaan berdasar <sup>23</sup> konsep *Simplex Lattice Design* seperti yang disajikan pada gambar 1, 2 dan 3. Berdasarkan kurva tersebut dapat diprediksi daya antiinflamasi lotion minyak atsiri bunga cengkeh pada berbagai variasi komposisi propilen glikol dan asam oleat yang digunakan sebagai *enhancer*. Berdasarkan gambar tersebut diketahui bahwa dengan semakin meningkatnya komposisi propilen glikol maka efektivitas antiinflamasi meningkat yang ditandai dengan semakin kecilnya tebal epidermis, jumlah sel radang dan jumlah sel dengan ekspresi COX-2. Hal ini nampak jelas pada perbedaan yang signifikan antara FI dan FIII pada data tebal epidermis dan sel radang. Mekanisme propilen glikol sebagai *enhancer* adalah dengan melarutkan lapisan keratin stratum korneum, berinteraksi dan mengganggu susunan lipid intraseluler pada stratum korneum sehingga pertahanan kulit menurun. Selain itu propilen glikol dapat meningkatkan kelarutan obat dalam stratum korneum sehingga jumlah obat yang melewati

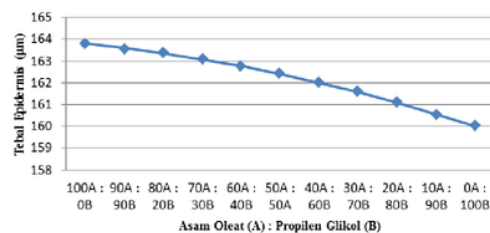
kulit dapat meningkat (Ginting, 2014; Mohammed dkk., 2014; Lane, 2013; Santos dkk., 2012; Remon, 2007; Duracher dkk., 2009).



Gambar 1. Grafik hubungan jumlah ekspresi COX-2 terhadap komposisi asam oleat dan propilen glikol



Gambar 2. Grafik Hubungan Jumlah Sel radang terhadap komposisi asam oleat dan propilen glikol



Gambar 3. Grafik hubungan tebal epidermis terhadap komposisi asam oleat dan propilen glikol

Peningkatan efektivitas lotion minyak atsiri bunga cengkeh dengan penambahan *enhancer* ternyata belum mampu mengembalikan kondisi kulit yang mengalami inflamasi ke kondisi sehat. Hal ini nampak karena masih ada perbedaan signifikan antara FI, FII dan FIII dengan kontrol sehat. Kemungkinan penyebabnya adalah singkatnya proses pengolesan sediaan lotion yaitu selama 3 hari sehingga belum cukup waktu untuk mengembalikan kondisi kulit ke keadaan sebelumnya. Apabila dibandingkan dengan kontrol positif maka jumlah sel radang dan jumlah sel dengan ekspresi COX-2 pada kelompok

FI, FII dan FIII lebih kecil secara signifikan dibandingkan kontrol positif. Meskipun untuk tebal epidermis masih belum sama bahkan lebih tebal dibandingkan dengan kontrol positif. Dengan data tersebut dapat dinyatakan bahwa formula *lotion* dengan penambahan *enhancer* sudah memiliki aktivitas yang sama bahkan lebih baik dengan sediaan topikal antiinflamasi yang ada di pasaran khususnya pada parameter jumlah sel radang dan jumlah sel dengan ekspresi COX-2.

## KESIMPULAN

Hasil uji menunjukkan bahwa komposisi *enhancer* asam oleat dan propilen glikol mempengaruhi daya antiinflamasi *lotion* minyak atsiri bunga cengkeh. Formula III dengan perbandingan AO 0% : PG 100% memiliki jumlah ekspresi COX-2, jumlah sel radang dan tebal epidermis yang paling kecil.

3

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini terselenggara atas bantuan Hibah Penelitian Dikti melalui Skema Penelitian Hibah Tim Pascasarjana tahun 2016.

## 1 AFTAR PUSTAKA

- Anita, S.B., 2008, Aplikasi Karaginan dalam Pembuatan *Skin Lotion*. Skripsi. Institut Pertanian Bogor
- Boligou, A.A., Moreira, L.R., Piana, M., Campos, M.M.A., Oliveira, S.M., 2017, Topical Anti Edematogenic and Anti-Inflammatory Effect of *Scutia buxifolia* Reissek Gel and Stability Study, *J. Photochem. Photobiol., B*, 167:29-35
- 22 Duracher, L., Blasco, L., Hubaud, J. C., Vian, L. dan Marti-Mestres, G., 2009, The Influence of alcohol, propylene glycol and 1,2-pentanediol on the permeability of hydrophilic model drug through excised pig skin, *Int. J. Pharm.*, 374, 39-45
- 21 Erlina, R., A. Indah, dan Yanwirasti, 2007, Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 12(2), 112-115.
- Ginting, D., 2014, Formulasi Patch Natrium Diklofenak Berbasis Polimer HPMC dan NaCMC sebagai Antiinflamasi lokal pada penyakit periodontal. Skripsi, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta. 11
- Hendriati, L., Nugroho, A.K., 2012, Optimasi Asam Oleat, Propilen Glikol dan Iontoforesis Terhadap Transpor Transdermal

- Propranolol HCl. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 6 (1) : 21-29
- 10 Jachak, S.M., 2006, Cyclooxygenase Inhibitory Natural Product: Current Status. *Curr. Med. Chem.*, 13, 659-678.
- 13 Lane, M.E., 2013, Skin Penetration Enhancers, *Int. J. Pharm.*, 447, 12-21
- 26 Mohammed, D., Hirata, K., Hadgraft, J., Lane, M., 2014, Influence of Skin Penetration Enhancers on Skin Barrier Function and Skin Protease Activity, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 51, 118-122
- 6 Murakami, Y., Shoji, M., Hanazawa, S., Tanaka, S., and Fujisawa, S., 2003. Preventive effect of bis-eugenol, a eugenol ortho dimer, on lipopolysaccharide-stimulated nuclear factor kappaB activation and inflammatory cytokine expression in macrophages, *Biochem. Pharmacol.*, 66:1061-1066.
- 9 Remon, J.P., 2007, Absorption Enhancers, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd edition, Swarbrick, J (ed), Informa, New York
- 8 Santos, P., Watkinson, A.C., Hadgraft, J., Lane, M.E., 2012, Influence of Penetration Enhancer on Drug Permeation from Volatile Formulations, *Int. J. Pharm.*, 260-268
- 25 Songkro S. 2009. An overview of skin penetration enhancers: penetration enhancing activity, skin irritation potential and mechanism of action. *Songklanakarin J. Sci. Technol.* 31(3):299-321
- 28 Subramanian, V., Vellaichamy, E., 2014, Atrial Natriuretik Peptide (ANP) Inhibiting DMBA/Croton Oil Induced Skin Tumor Growth by Modulating NF-κB, MMPs and Infiltrating Mast Cells in Swis Albino Mice, *Eur. J. Pharm.*, 740:388-397
- 3 Sugihartini, N., 2013, Optimasi Komposisi *Enhancer* dan Emulgator pada Formulasi Krim Fraksi Etil Asestat Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis*, L) sebagai Sediaan Topikal Anti Inflamasi, *Disertasi*, Program Pascasarjana UGM, Yogyakarta.
- Sugihartini, N., Yuwono, T., Sofia, V., 2015, Optimasi Formulasi Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Sebagai Sediaan Herbal Terstandar Antiinflamasi, *Laporan Hibah Penelitian Tim Pascasarjana Universitas Ahmad Dahlan*.
- 29 Utami, S. A., 2016, Uji Efek Antiinflamasi Topikal Ekstrak *Milk Thistle*® pada Jumlah Neutrofil dan Ekspresi COX-2 Mencit Betina Terinduksi Karagenin. Skripsi. Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

# The Profile of Anti-inflammatory Activity of Syzigium Aromaticum Volatile Oil in Lotion with Variation Composition of Oleic Acid and Propylene Glycol as Enhancer

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="https://eprints.umm.ac.id">eprints.umm.ac.id</a> Internet	32 words — 1%
2	Amanda Angelina Sinaga, Sri Luliana, Andhi Fahrurroji. "Losio Antioksidan Buah Naga Merah (Hylocereus polyrhizus Britton and Rose)", Pharmaceutical Sciences and Research, 2015 Crossref	30 words — 1%
3	<a href="https://medicalsains.ac.id">medicalsains.ac.id</a> Internet	30 words — 1%
4	<a href="https://ejournal.stifar-riau.ac.id">ejournal.stifar-riau.ac.id</a> Internet	30 words — 1%
5	<a href="https://zh.scribd.com">zh.scribd.com</a> Internet	27 words — 1%
6	<a href="https://molpharm.aspetjournals.org">molpharm.aspetjournals.org</a> Internet	25 words — 1%
7	<a href="https://eprints.uad.ac.id">eprints.uad.ac.id</a> Internet	25 words — 1%
8	<a href="https://eprint.ncl.ac.uk">eprint.ncl.ac.uk</a> Internet	23 words — 1%
9	<a href="https://publikasiilmiah.ums.ac.id">publikasiilmiah.ums.ac.id</a> Internet	16 words — 1%

10	<a href="http://www.frontiersin.org">www.frontiersin.org</a> Internet	15 words — 1%
11	<a href="http://jfionline.org">jfionline.org</a> Internet	15 words — 1%
12	<a href="http://jurnal.uns.ac.id">jurnal.uns.ac.id</a> Internet	14 words — 1%
13	<a href="http://dadun.unav.edu">dadun.unav.edu</a> Internet	13 words — < 1%
14	<a href="http://www.ejournal-s1.undip.ac.id">www.ejournal-s1.undip.ac.id</a> Internet	12 words — < 1%
15	<a href="http://dokumen.tips">dokumen.tips</a> Internet	12 words — < 1%
16	<a href="http://journals.ums.ac.id">journals.ums.ac.id</a> Internet	11 words — < 1%
17	<a href="http://eprints.unsri.ac.id">eprints.unsri.ac.id</a> Internet	11 words — < 1%
18	<a href="http://eprints.undip.ac.id">eprints.undip.ac.id</a> Internet	10 words — < 1%
19	<a href="http://pt.slideshare.net">pt.slideshare.net</a> Internet	10 words — < 1%
20	<a href="http://fr.scribd.com">fr.scribd.com</a> Internet	10 words — < 1%
21	<a href="http://repository.uinjkt.ac.id">repository.uinjkt.ac.id</a> Internet	9 words — < 1%
22	<a href="http://penetrantandenhancer.com">penetrantandenhancer.com</a> Internet	9 words — < 1%
23	<a href="http://mafiadoc.com">mafiadoc.com</a> Internet	9 words — < 1%



24	<a href="http://perpuspim.blogspot.com">perpuspim.blogspot.com</a> Internet	9 words — < 1%
25	<a href="http://e-sciencecentral.org">e-sciencecentral.org</a> Internet	8 words — < 1%
26	<a href="http://www.mdpi.com">www.mdpi.com</a> Internet	8 words — < 1%
27	<a href="http://text-id.123dok.com">text-id.123dok.com</a> Internet	8 words — < 1%
28	<a href="http://repositorio.uam.es">repositorio.uam.es</a> Internet	6 words — < 1%
29	<a href="http://repository.usd.ac.id">repository.usd.ac.id</a> Internet	5 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES    ON  
EXCLUDE  
BIBLIOGRAPHY    ON

EXCLUDE MATCHES    OFF